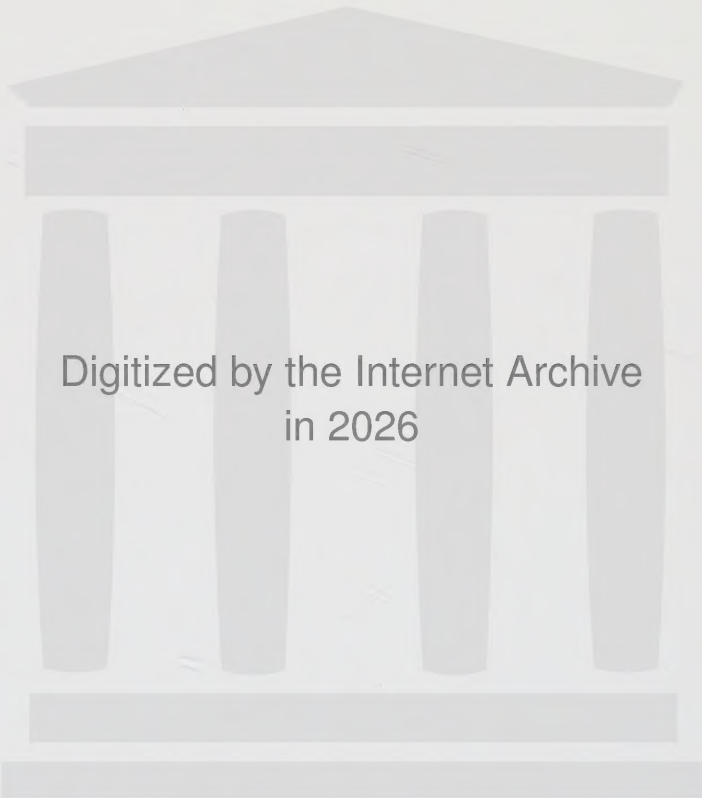


**Über die blutzuckersenkende und betazytotrope
Wirkung von Glibornurid bei Gesunden
und Magenoperierten**

von

VOLKER RANDEBROCK

aus Gefrees



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. L. Demling

ÜBER DIE BLUTZUCKERSENKENDE UND BETAZYTOTROPE WIRKUNG VON
GLIBORNURID BEI GESUNDEN UND MAGENOPERIERTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Volker Randebrock
aus
Gefrees

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Professor Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Professor Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 20. März 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	1
Ergebnisse	3
Diskussion	7
Zusammenfassung	10
Tabellen und Abbildungen	11
Literaturverzeichnis	17

Glibornurid ist ein neues Sulfonylharnstoffderivat, das als Arzneimittel unter dem Namen Glutril im Handel ist. Es hatte die Prüfbezeichnung Ro-6-4563 und ist chemisch 1-(2-endo-Hydroxy-3-endobornyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-Harnstoff. Im folgenden soll über die blutzuckersenkende und betazytotrope Wirkung dieser Substanz bei Gesunden und Magenoperierten berichtet werden.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an freiwilligen, stoffwechselgesunden Probanden (n = 15) im Alter von 18 - 49 Jahren sowie an Billroth-II-resezierten Patienten im Alter von 31 - 75 Jahren (n = 15) vorgenommen. Kein Magenoperierter hatte zum Zeitpunkt der Untersuchungen ein Ulcusrezidiv. Die röntgenologischen Untersuchungsbefunde sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Das nach dem Broca-Index berechnete Körpergewicht lag bei den Gesunden im Normalbereich, bei den Operierten war es durchschnittlich um 8 kg vermindert. Die Probanden der beiden Gruppen nahmen an je 3 Einzeluntersuchungen teil, zwischen denen eine Pause von 4 - 6 Tagen lag. Durchgeführt wurde:

1. ein Kontrollversuch ohne Wirkstoffapplikation
2. ein Behandlungsversuch mit 25 mg Glibornurid
3. ein Behandlungsversuch mit 50 mg Glibornurid

Alle Untersuchungen fanden im Liegen statt. Den nüchternen Probanden wurde eine langsam laufende Infusion mit Ringer-Lösung angelegt (500 ml/8 h). Abnahmen von je 5 ml Venenblut erfolgten 15 Minuten und unmittelbar vor sowie 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300 und 480 Minuten nach Versuchsbeginn. Die Bestimmung der Glukosekonzentrationen erfolgte enzymatisch (4), die der Insulinspiegel radioimmunologisch nach Yalow und Berson, modifiziert von Niemann (6, 9, 10). Der Kolmogoroff-Smirnow-Test, der Friedmann-Test, der Wilcoxon-Wilcox-Test, die einfache Varianzanalyse, der Duncan-Test sowie der t-Test dienten der statistischen Auswertung der Resultate (3, 7, 8).

Ergebnisse

Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen (Abb. 1)

1. Stoffwechselgesunde

- a) Die im Kontrollversuch ermittelten Konzentrationen zeigten während der gesamten Versuchsdauer von 8 Stunden keine signifikanten Unterschiede.
- b) 25 mg Glibornurid führten zu einem deutlichen Konzentrationsabfall, der nach 90 Minuten im Vergleich zur Ausgangskonzentration mit 29 % am ausgeprägtesten war ($p < 0,005$). Die hypoglykämische Wirkung war von der 45. - 300. Minute nachweisbar ($p < 0,005$ und $0,05 > p > 0,01$). Bei 3 von 15 Probanden traten Zeichen der Hypoglykämie auf.
- c) Der stärkste Blutzuckerabfall nach 50 mg Glibornurid betrug 33 % ($p < 0,01$). Er wurde ebenfalls nach 90 Minuten erreicht. Die blutzuckersenkende Wirkung war von der 60. - 120. Minute signifikant ($p < 0,01$ und $0,05 > p > 0,01$). Bei 4 von 15 Probanden wurden hypoglykämische Symptome beobachtet.

2. Magenoperierte (Abb. 2)

- a) Die Glukosekonzentrationen im Kontrollversuch zeigten während der gesamten Untersuchungsdauer keine Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten ($p < 0,5$).
- b) 25 mg Glibornurid führten nach 90 Minuten zu einem mittleren Blutzuckerabfall von 20 % ($p < 0,005$). Die blutzuckersenkende Wirkung war von der 45. - 180. Minute signifikant ($p < 0,005$). In 3 Fällen kam es zu leichten hypoglykämischen Reaktionen.
- c) 50 mg Glibornurid ergaben bei Magenresezierten nach 90 Minuten einen mittleren Blutzuckerabfall von 44 % ($p < 0,01$). Die hypoglykämische Phase ließ sich von der 45. - 180. Minute statistisch sichern ($p < 0,01$). Hypoglykämische Symptome traten bei 4 Patienten auf.

Verhalten des immunologisch meßbaren Insulins (IMI)

1. Stoffwechselgesunde (Abb. 3)

- a) Im Kontrollversuch waren keine Konzentrationsunterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten nachweisbar.

- b) Nach oraler Gabe von 25mg Glibornurid wurde im Vergleich zur Ausgangskonzentration ein deutlicher Anstieg des immunologisch meßbaren Insulins beobachtet. Die höchste mittlere Konzentration betrug nach 60 Minuten $45,6 \mu\text{E/ml}$. Zwischen der 30. und 120. Minute war die Insulinsekretion signifikant nachzuweisen ($p < 0,01$).
- c) Bei Gabe von 50mg Glibornurid wurde die höchste Insulinkonzentration von $55,3 \mu\text{E/ml}$ nach 60 Minuten erreicht. Ein statistischer Unterschied gegenüber der Gruppe, die 25mg Wirkstoff erhielt, ließ sich jedoch nicht sichern ($0,9 > p > 0,8$). Die Insulinsekretion war gegenüber dem Ausgangswert zwischen der 45. und 90. Minute erhöht ($p < 0,01$).

2. Magenoperierte (Abb. 4)

- a) Im Kontrollversuch konnte keine Insulinfreisetzung festgestellt werden.
- b) 25mg Glibornurid ergaben beim Vergleich mit der mittleren Ausgangskonzentration von $6,4 \mu\text{E/ml}$ nach 30 Minuten einen Anstieg auf $20 \mu\text{E/ml}$ ($p < 0,01$) und nach 45 Minuten eine Erhöhung auf $18,4 \mu\text{E/ml}$ ($0,05 > p > 0,01$).

- c) 50 mg Wirkstoff zeigten im Vergleich zur mittleren Ausgangskonzentration von $3,4 \mu\text{E/ml}$ einen mittleren Anstieg auf $25,2 \mu\text{E/ml}$ nach 45 Minuten ($p < 0,01$). Die Insulinkonzentration nach 60 Minuten unterschied sich mit $18,8 \mu\text{E/ml}$ ebenfalls vom Ausgangswert ($0,05 > p > 0,01$).

Wirkungsvergleich zwischen Gesunden und Magenoperierten

25 mg Glibornurid hatten bei B-II-Resezierten einen geringeren blutzuckersenkenden Effekt als bei Gesunden ($0,005 > p > 0,001$). Im Gegensatz hierzu war nach 50 mg Wirkstoff kein Unterschied mehr nachweisbar ($0,6 > p > 0,5$). Die Insulinkonzentrationen erreichten bei Gesunden nach Applikation von 25 mg Glibornurid höhere Konzentrationen als bei den Operierten ($p < 0,001$). Wie bereits bei den Blutzuckerwerten, wurden nach Gabe von 50 mg Glibornurid zwischen Gesunden und B-II-Resezierten keine Wirkungsunterschiede gefunden ($0,1 > p > 0,05$).

Die Zeitpunkte für den maximalen Wirkungseintritt von Glibornurid sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei Stoffwechselgesunden wurde die maximale blutzuckersenkende Wirkung 90 Minuten, die höchsten Insulinspiegel 60 Minuten nach

Einnahme der Tabletten beobachtet. Die Magenoperierten zeigten die niedrigsten Blutzuckerkonzentrationen ebenfalls nach 90 Minuten, die höchsten Insulinkonzentrationen bereits nach 45 Minuten.

Diskussion

Die Versuche an nüchternen, stoffwechselgesunden Probanden zeigten, daß Glibornurid eine deutliche blutzuckersenkende und insulinfreisetzende Wirkung besitzt. Wie die statistischen Berechnungen ergaben, setzten 50 mg der Substanz nicht mehr Insulin frei als 25 mg. Auch hinsichtlich der blutzuckersenkenden Eigenschaft wurden durch Dosissteigerung keine signifikanten Wirkungsunterschiede gefunden. Da funktionstüchtige B-Zellen des Pankreas nach Stimulation mit 25 mg Glibornurid nicht mehr Insulin freisetzen als nach Applikation von 50 mg ergibt sich die Frage, ob bei der Behandlung von Diabetikern die Einzeldosis von 25 mg überschritten werden sollte?

Bottermann wies anhand des Sekretionsverhaltens von Insulin nach, daß Glibornurid in die Reihe der tolbutamidartig wirkenden Sulfonylharnstoffe einzureihen ist. Hinsichtlich des quantitativen Effektes wurde gezeigt, daß bei intravenöser Applikation 25 mg Glibornurid und 1000 mg Tolbutamid die gleiche blutzuckersenkende Wirkung haben, obwohl die Serum-Insulinspiegel unter Glibornurid geringfügig höher lagen. Auch die Dynamik der Insulinsekretion konnte bei intravenöser Verabreichung mit der von Tolbutamid gleichgesetzt werden (2).

Ein weiterer Hinweis auf die Wirkungsstärke des Präparates ergab sich aus den hypoglykämischen Reaktionen, die sowohl nach 25 mg als auch nach 50 mg etwa in gleicher Häufigkeit auftraten. Da diese Symptome bei nüchternen Probanden beobachtet wurden, können sie nicht auf diätetisch behandelte Diabetiker übertragen werden. Zöllner ist aufgrund seiner Untersuchungen an Zuckerkranken der Auffassung, daß die Hypoglykämie-Gefahr nach Gabe von Glibornurid gering ist (11). Dennoch sollte die Behandlung zur Sicherheit mit der Einzeldosis von 12,5 mg (1/2 Tablette) beginnen.

Da bei Magenoperierten die Passage beschleunigt ist und die Substanz schneller resorbiert werden kann, rechneten wir mit einer früher einsetzenden und stärkeren Wirkung des Präparates. Diese Annahme konnte jedoch nur teilweise bestätigt werden. Es zeigte sich, daß die Insulinfreisetzung im Vergleich zu den

Gesunden im Durchschnitt 15 Minuten früher einsetzte. Vergleicht man unabhängig von dem Zeitpunkt der Untersuchung die maximale blutzuckersenkende und die maximale insulinfreisetzende Wirkung, so ergeben sich bei Stoffwechselgesunden für die Dosierungen von 25 mg und 50 mg Glibornurid keine Wirkungsunterschiede. Bei Magenoperierten hingegen war die maximale blutzuckersenkende Wirkung nach 50 mg stärker ausgeprägt als nach 25 mg. Die Insulinsekretion ließ jedoch bei den beiden Dosierungen keine Unterschiede erkennen (Tabelle 3). Die bei Magenresezierten geringere Insulinsekretion ist möglicherweise Folge einer erworbenen partiellen B-Zellen-Schädigung. Es ergibt sich eine Parallele zu den exokrinen Funktionsstörungen, wie sie nach Magenoperationen gehäuft auftreten (1, 5). Die Insulinsekretion der nur partiell geschädigten B-Zellen ist aufgrund der gewonnenen Ergebnisse für die Blutzuckersenkung ausreichend. Offenbar genügen bei nüchternen Probanden nur sehr geringe Insulinmengen, um diesen Effekt zu erzielen.

Zusammenfassung

Die blutzuckersenkende und betazytotrope Wirkung von Glibornurid wurde an 15 stoffwechselgesunden Probanden im Alter von 18 - 49 Jahren und an 15 nach Billroth-II-resezierten Patienten im Alter von 31 - 75 Jahren untersucht. Es zeigt sich, daß bei stoffwechselgesunden Probanden Glibornurid eine deutliche blutzuckersenkende und insulinfreisetzende Wirkung besitzt. Bei statistischen Berechnungen ergab sich, daß 50 mg der Substanz nicht mehr Insulin freisetzen als 25 mg. Bei Magenoperierten beginnt die Insulinfreisetzung im Durchschnitt 15 Minuten früher, nach 50 mg Glibornurid war der maximale blutzuckersenkende Effekt stärker ausgeprägt als nach 25 mg. Im Vergleich zu Gesunden wird bei Magenresezierten signifikant weniger Insulin nach Stimulation mit Glibornurid gefunden. Als Ursache wird eine erworbene partielle B-Zellen-Schädigung diskutiert.

Tab. 1 Röntgenbefunde bei Magenresezierten Patienten (Billroth II)

Nr.	Name	Alter	Gewicht kg	Größe cm	Magendarmpassage
1.	G.W.	65	61	175	relativ weite Anastomose, jedoch ausreichende Reservoirfunktion
2.	G.T.	48	65	169	kleine axiale Hiatushernie, kleiner Magenstumpf, gute Reservoir- und Anastomosenfunktion
3.	W.F.	31	63	184	Hiatusinsuffizienz, gut funktionierende Anastomose, ausreichende Reservoirfunktion, beschleunigte Dünndarmpassage
4.	H.A.	42	45	160	gute Reservoirfunktion, unauffällige Anastomosenverhältnisse
5.	P.E.	50	67	168	breiter gastroösophagealer Übergang, normal großer Magenstumpf, ausreichende Reservoirfunktion
6.	H.G.	60	80	176	kleiner Magenstumpf, geringe Reservoirfunktion, rasches Abfließen des KM in die abführende Schlinge
7.	H.H.	67	63	171	kleine axiale Hiatushernie, kleiner Magenstumpf mit geringer Reservoirfunktion, enggestellter Anastomosenbereich, große zuführende Schlinge
8.	K.P.	38	66	177	Hiatushernie, ungehinderte Passage, ausreichende Reservoirfunktion, grobes Schleimhautrelief im Anastomosenbereich
9.	S.J.	51	70	173	kleiner Restmagen, Sturzentleerung in die abführende Schlinge, relativ lange zuführende Schlinge
10.	D.A.	69	55	169	gute Aufdehnbarkeit des Magenstumpfes, intakte Anastomose, ausreichende Reservoirfunktion
11.	H.W.	50	68	162	ungenügende Reservoirfunktion, rascher KM-Übertritt vom Restmagen in zu- und abführende Schlinge, breite Anastomose
12.	R.R.	54	66	180	großer Restmagen, hoch angenähte zuführende Schlinge, reliefarmer Magenstumpf, ungestörte Passage über die Anastomose in die abführende Schlinge
13.	W.A.	39	68	168	kleine axiale Hiatushernie, grober Restmagen mit glatter Passage der Anastomose, ausreichende Reservoirfunktion, kein Hinweis auf Syndrom der zuführenden Schlinge
14.	G.H.	32	58	173	gute Reservoirfunktion des Restmagens, relativ kurze zuführende Schlinge, enggestellter Anastomosenbereich
15.	F.M.	75	60	156	gute Reservoirfunktion des Restmagens, unauffällige Anastomose

Tabelle 2

Dosis-Wirkungsvergleich von Glibornurid zwischen
Gesunden und Magenoperierten

Δ	Dosis mg	G = Gesunde B II = Magenres.	p
BZ	25	G : B II	0,005 > 0,001
	50	G : B II	0,6 > 0,5
IRI	25	G : B II	< 0,001
	50	G : B II	0,1 > 0,05

Tabelle 3

Dosis-Wirkungsvergleich von Glibornurid innerhalb
der untersuchten Gruppen

Gruppe	Δ	Dosis mg	p
Stoffwechsel- gesunde (n = 15)	BZ	25 : 50	0,6 > 0,5
	IRI	25 : 50	0,9 > 0,8
Magenresezierte (n = 15)	BZ	25 : 50	< 0,001
	IRI	25 : 50	0,3 > 0,2

Tabelle 4

Maximaler Wirkungseintritt nach 25 mg und 50 mg Glibornurid
bei Gesunden und Magenresezierten

Gruppe	Wert	Dosis mg	Zeit min	p
Stoffwechsel- gesunde (n = 15)	BZ	25	90	< 0,001
		50	90	0,01 > 0,005
	Insulin	25	60	< 0,001
		50	60	< 0,001
Magen- resezierte Patienten (n = 15)	BZ	25	90	< 0,001
		50	90	< 0,001
	Insulin	25	45	< 0,001
		50	45	0,02 > 0,01

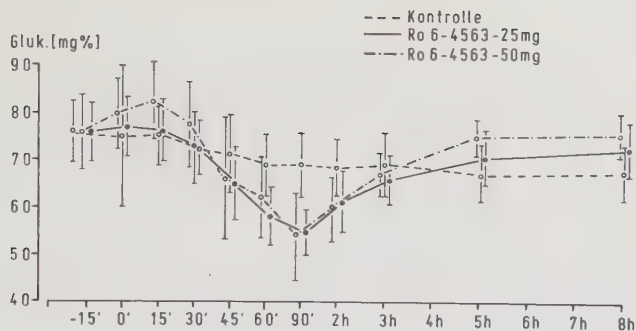


Abb.:1 Blutzuckersenkende Wirkung von Glibornurid bei Stoffwechselgesunden. n=15 pro Gruppe

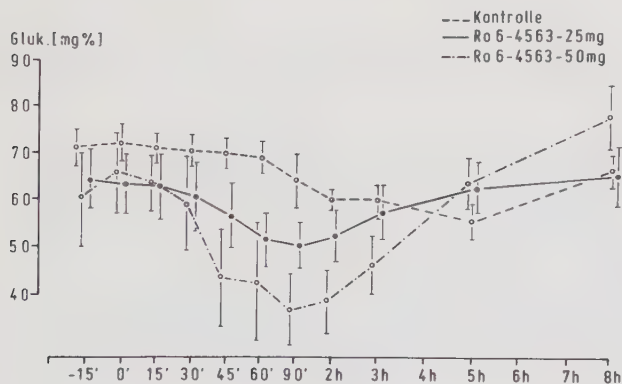


Abb.:2 Blutzuckersenkende Wirkung von Glibornurid bei Magenoperierten. n= 15 pro Gruppe

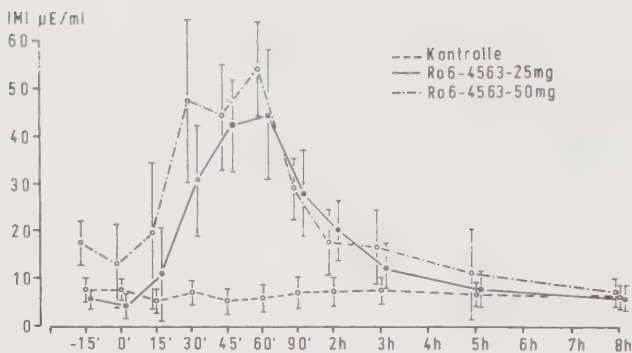


Abb.: 3 Insulinsekretion nach oraler Gabe von
Glibornurid bei Stoffwechselgesunden. n= 15/Gruppe

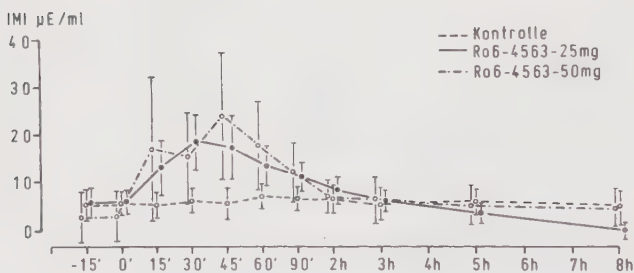


Abb.: 4 Insulinsekretion nach oraler Gabe von
Glibornurid bei Magenoperierten. n= 15/Gruppe

Literatur

1. Berg, G., N. Henning, H. Wüst, G. Zeitler:
Störungen nach Magenresektion
Dtsch. Med. Wschr. 91, 843 (1966)
2. Bottermann, P., A. Souvatzoglou, K. Schwarz, M. Reifig:
Vergleichende Untersuchungen zur betazytotropen
Wirkung von Glibornurid, einem neuen Sulfonylharnstoff-
derivat, und Tolbutamid
Klin. Wschr. 49, 769 - 770 (1971)
3. Campbell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Georg Thieme, Stuttgart, (1971)
4. Keston, A.:
Abstr. of Papers, 129th Meeting Amer. Chem. Soc. 69 c
5. Knick, B.:
Therapeutische Untersuchungen zur endokrinen und
exokrinen Pankreasfunktion bei Magenresezierten
Gastroenterologia 107, 191 - 202 (1967)
6. Niemann, E.:
Arbeitsanleitung zum Radioimmunbesteck Insulin der
Farbwerke Hoechst AG, (1970)
7. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden
Springer, Berlin, (1969)

8. Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik
VEB Gustav Fischer, Jena (1961)
9. Yalow, R.S., S.A. Berson:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. clin. Invest. 39, 1157 - 1175 (1960)
10. Yalow, R.S., S.A. Berson:
Immunoassay of plasma insulin
Meth. biochem. Anal. 12, 69 - 96 (1964)
11. Zöllner, N., H. Dörfler, G. Wolfram:
Klinische Prüfung des Sulfonylharnstoffderivats
Glibornurid
Dtsch. Med. Wschr. 97, 1 - 6 (1972)

Herrn Dr. W. Grabner danke ich herzlich für
die Überlassung des Themas sowie für die
Unterstützung und die wertvollen Ratschläge
bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. L. Demling danke ich
für die Übernahme des Referats.

Lebenslauf

Am 21. Dezember 1942 wurde ich, Volker Randebrock, als Sohn des Apothekers Karl-August Randebrock und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Netzel in Nürnberg geboren. Dort trat ich am 1. 9. 1949 in die 1. Klasse der Grundschule ein. Nach Abschluß der 5. Klasse kam ich am 1. 9. 1954 an die Höhere Lehranstalt Stahl in Nürnberg, wo ich die ersten 4 Klassen im Real-Gymnasial-Zweig verbrachte. Bedingt durch den elterlichen Wohnungswechsel nach Gefrees/Ofr. kam ich am 1. 9. 1959 an das Deutsche Gymnasium "Markgräfin-Wilhelmine-Schule" in Bayreuth. Dort beendete ich am 20. 7. 1965 mit der bestandenen Reifeprüfung meine Schulzeit.

Nach der Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde begann ich am 15. 11. 1965 meine Studienzeit an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen und beendete sie am 15. 11. 1971 dort mit dem bestandenen Staatsexamen. Am 8. 12. 1971 erhielt ich meine Approbation zum Zahnarzt. Seit 1. 4. 1972 arbeite ich als Assistent bei Professor Schüle am Katharinenhospital (Kieferklinik) in Stuttgart.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen